

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1924-1925 N° 4

TRAVAIL DES INSTITUTS D'HYGIÈNE ET DE BACTÉRIOLOGIE

ASSOCIATION

du

BACILLE DE KOCH ET DU PNEUMOCOQUE

dans la

TUBERCULOSE PULMONAIRE

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 7 Novembre 1924

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Charles RULLIÈRE

Diplômé d'Hygiène de l'Université de Lyon

né à SAINT-CHAMOND (Loire) le 20 Février 1899



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

Téléphone 63-56

1924

ASSOCIATION
DU BACILLE DE KOCH ET DU PNEUMOCOQUE
DANS LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1924-1925 N° 4

TRAVAIL DES INSTITUTS D'HYGIÈNE ET DE BACTÉRIOLOGIE

ASSOCIATION

du

BACILLE DE KOCH ET DU PNEUMOCOQUE

dans la

TUBERCULOSE PULMONAIRE

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 7 Novembre 1924

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Charles RULLIÈRE

Diplômé d'Hygiène de l'Université de Lyon

né à SAINT-CHAMOND (Loire) le 20 Février 1899



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

Téléphone 63-56

1924

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	M. H. HUGOUNENQ.
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. ROQUE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, BEAUVISAGE,
TESTUT, FLORENCE (A.), TEISSIER.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. BARD.
Cliniques chirurgicales	ROQUE.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	TIXIER.
Clinique ophtalmologique	BERARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	COMMANDEUR.
Clinique neurologique et psychiatrique.....	ROLLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NICOLAS.
Clinique des maladies des femmes.....	LEPINE (J.).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	WEIL.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	VILLARD.
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie.....	LANNOIS.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	ROCHET.
Chimie biologique et médicale.....	NOVE-JOSSERAND.
Chimie organique et Toxicologie.....	CLUZET.
Matière médicale et Botanique.....	MOREL.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	HUGOUNENQ.
Anatomie	BRETIN.
Histologie	GUIART.
Physiologie	LATARJET.
Pathologie interne	POLICARD.
Pathologie et Thérapeutiques générales.....	DOYON.
Anatomie pathologique	COLLET.
Chirurgie opératoire	MOURIQUAND.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.....	PIAVOT.
Médecine légale	X.
Hygiène	ARLOING (F.).
Thérapeutique, Hydologie et Climatologie.....	Etienne MARTIN.
Pharmacologie	COURMONT (P.).
	PIC.
	X.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe.....	MM. VALLAS.
— — — Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN.
— — — Chimie minérale	BARRAL.
— — — Urologie	GAYET.

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. PATEL.
Orthopédie	LAROYENNE.
Puériculture et hygiène de la première enfance.....	CHATIN.
Chirurgie expérimentale	LERICHE.
Stomatologie	TELLIER.

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER.	COTTE.	CORDIER (V.).	MAZEL.
THEVENOT (Léon).	DUROUX.	ROUBIER.	SANTY.
GARIN.	TRILLAT.	FAVRE.	DUNET.
SAVY.	SARVONAT.	BONNET.	CHALIER (André).
FROMENT.	FLORENCE (G.).	RHENTER.	CHALIER (Joseph).
THEVENOT (Lucien).	ROCHAIX.	LEULIER.	NOEL.
PIERY.			CORDIER (Pierre).

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. COURMONT, président ; GARIN, assesseur ;
ROCHAIX et FAVRE, agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

▲ MON PÈRE ET A MA MÈRE

Faible témoignage d'une vive affection
et d'une profonde reconnaissance.

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR COURMONT

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Lyon

Médecin des Hôpitaux

Officier de la Légion d'Honneur

Il a inspiré le sujet de notre thèse.
L'aimable accueil qu'il nous a réservé
durant notre séjour dans son service,
les conseils bienveillants et éclairés
qu'il nous a donnés, nous font un
agréable devoir de lui offrir l'hommage
de notre sincère reconnaissance et de
notre respectueux dévouement.

AU DOCTEUR BOISSEL

Qui fut pour nous un conseiller
précieux.

AUX DOCTEURS DELAGE ET MANTEGUÈS

Qui furent pour nous à la fois des
éducateurs et des amis.

A MES MAÎTRES
DE LA FACULTÉ ET DES HÔPITAUX DE LYON

A MES MAÎTRES
DE L'INSTITUT D'HYGIÈNE

A MES JUGES



Digitized by the Internet Archive
in 2026

ASSOCIATION DU BACILLE DE KOCH ET DU PNEUMOCOQUE DANS LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

INTRODUCTION

Le cinquième congrès de la tuberculose paraît avoir définitivement mis au point cette question si longtemps controversée des infections associées. — L'on n'admet plus aujourd'hui, et les communications de MM. Courmont et Baissel, les rapports de Besançon et Chevalley, celui plein d'intérêt de Letulle nous ont apporté sur ce point des lumières nouvelles cliniques et anatomiques, que le bacille de Koch soit obligé de faire appel à des germes de secours pour produire les pneumonies caséuses, et, les lésions profondément ulcéreuses que sont les cavernes.

Lorsqu'on discutait sur la dualité de la phtisie, la question avait passionné les anatomo-pathologistes. Aujourd'hui il faut y répondre négativement. Le bacille de Koch suffit à lui seul pour déterminer l'alvéolite fibrineuse qui passe ensuite par les phases de nécrose et de caséification. C'est ce qui ressort des plus récents travaux.

La méthode des examens rigoureux faits sur des crachats frais après flambage à la Pfeiffer, après lavage à la Kitasato, puis suivant les procédés de

P. Courmont et Boissel a fait la part plus limitée, mais a donné un rôle plus important aux germes associés, en éliminant les hôtes habituels de la cavité bucco-pharyngée. Cependant, le propre des réactions étant d'être poussées à l'extrême, certains auteurs ont nié toute valeur à la présence des germes surajoutés dans les crachats de tuberculeux, disant que cette association ne répondait à rien de clinique. Certes, comme l'a montré Letulle, le seul bacille est capable de produire toutes les lésions d'alvéolite, de nécrose ainsi que les lésions broncho-pneumoniques confluentes typiques. Mais, il est des cas plus complexes. P. Courmont et Boissel ont rapporté des cas d'association où le rôle de l'agent surajouté est indéniable (un cas à catarrhalis, un cas à entérocoque, trois cas à B. cutis commune). D'autre part Besançon a montré avec de Jong, qu'au début de certaines pneumonies caséeuses, les crachats prenaient les caractères cytologiques et histo-chimiques du crachat pneumonique. Dans ces crachats, après lavage, on trouve du pneumocoque. Besançon admet qu'il existe des processus aigus où le pneumocoque joue un rôle.

M. le Professeur Courmont, auquel nous devons le sujet de ce travail frappé de l'intérêt de cette association, nous a proposé de lui consacrer notre thèse.

L'étude de l'association du bacille de Koch et du pneumocoque nous a permis d'envisager diverses éventualités et nous nous proposons: 1° de rappeler les rapports cliniques entre pneumonie et tuberculose, soit que la pneumonie survienne chez un tuberculeux avéré, soit que la tuberculose se révèle au décours

d'une pneumonie; 2° de considérer les cas d'une évolution bacillaire aiguë avec présence simultanée de bacilles de Koch et de pneumocoques dans l'expectoration; 3° d'examiner les cas de présence simultanée de bacilles de Koch et de pneumocoques dans l'expectoration sans que la clinique nous révèle des signes d'évolution. Nous allons étudier successivement ces divers points en en rappelant brièvement l'historique. Après avoir exposé la technique d'examen suivie par nous, nous rapporterons les observations qui nous semblent préciser la question, et après avoir discuté ces observations nous tâcherons d'en tirer au triple point de vue diagnostic, pronostic et thérapeutique les indications logiques.

Le plan de notre travail sera donc le suivant:

CHAPITRE I. — HISTORIQUE CLINIQUE ET BACTÉRIOLOGIQUE
(SANS TECHNIQUE, AVEC TECHNIQUE).

CHAPITRE II. — TECHNIQUE D'EXAMEN. OBSERVATIONS.

CHAPITRE III. — EXPOSÉ DES ARGUMENTS CLINIQUES, BACTÉRIOLOGIQUES ET ANATOMIQUES. LEUR DISCUSSION.

CHAPITRE IV. — CONSÉQUENCES PRATIQUES. DIAGNOSTIC.
PRONOSTIC ET TRAITEMENT.

CHAPITRE PREMIER

Historique.

CLINIQUE

PNEUMONIE ET TUBERCULOSE

Laënnec disait déjà en 1879 « *qu'il était rare que la phtisie se développât à la suite d'une pneumonie aiguë, et, qu'on ne pouvait savoir lequel des deux processus avait commencé et décidé si la pneumonie avait permis le développement du tubercule, ou si le tubercule, corps irritant, avait déterminé la pneumonie* », et il ajoutait: « *J'admettrais assez volontiers, comme une chose sans importance en pratique, et comme une opinion sans conséquence en théorie sage (vu qu'on ne peut la baser ni sur des expériences directes, ni sur des observations positives), que, dans le petit nombre de cas où l'on voit les signes de la phtisie se développer dans la convalescence d'une péri-pneumonie aiguë, il peut arriver quelquefois que l'inflammation du poumon y hâte le développement des*

tubercules auxquels le malade était disposé pour une cause inconnue de nous, mais bien certainement autre que l'inflammation... Ainsi, pour me servir d'une comparaison qui n'est peut-être pas aussi étrangère à l'objet dont il s'agit, qu'il le semblerait, ainsi, la terre fortement labourée après un long repos ou abandonnée à elle-même, après plusieurs années de labourage, fait germer une multitude de graines qu'elle renfermait dans son sein depuis plusieurs années... ». — Cette longue citation du grand clinicien que l'on trouve déjà rapportée par Mosny et P. Harvier pose le problème clinique des rapports de la pneumonie et de la tuberculose.

Andral assure, si nous nous en rapportons à ces derniers auteurs qui nous fournissent des documents précieux sur la question, que la pneumonie cause la mort prématurée d'un grand nombre de tuberculeux.

Louis, dans ses recherches sur la phthisie, 1843, regarde comme douteuse l'influence sur la tuberculose. Grisolle, en 1864, pense qu'il est rare que la pneumonie hâte la mort du tuberculeux. Hérard, Cornil et Hanot, en 1868, admettent que la pneumonie aiguë n'a pas le temps de déterminer un processus tuberculeux. Finkler, en 1891, admet que la pneumonie fibrineuse peut amener l'éclosion d'une tuberculose. L'auteur envisage trois cas : 1° ou bien la pneumonie donne naissance à une phthisie chronique progressive, 2° ou elle survient chez un tuberculeux floride, 3° ou elle se combine à la tuberculose miliaire, et, à ce propos, Finkler cite l'observation d'un homme pneumonique qui mourut en trois semaines de granulie sans qu'on

ait trouvé de foyer ancien de bacillose. (Réveil d'un foyer latent de tuberculose.)

Jusqu'ici, les opinions émises sont donc diverses. Mosny et Harvier (*Revue de la Tuberculose*, 1907) donnent vingt observations (tuberculeux latents et en évolution). Quinze fois il y a eu aggravation du processus tuberculeux. Dans cinq cas, il n'y a pas eu d'influence. Le plus souvent, on note une poussée aiguë se traduisant par une ascension thermique et des signes de tuberculose du côté de la pneumonique. Leur conclusion est que « *la tuberculose post-pneumonique est une tuberculose latente révélée par une pneumonie intercurrente* ».

Les complications pneumococciques de la tuberculose où l'action des deux microbes semblent se dissocier ont été étudiées par Ménétrier et Duflocq, qui, en 1890, signalent le cas de bronchites évoluant dans des portions saines du poumon et se manifestant cliniquement par l'apparition de phénomènes aigus, fébriles modifiant et aggravant l'évolution de la tuberculose antérieure et amenant la mort.

Il semble donc, qu'au seul point de vue clinique, les auteurs aient émis des opinions parfois assez contradictoires, mais qui semblent cependant devoir être conciliées sur la base des conclusions de Mosny.

D'autre part, étant donné la diversité de la symptomatologie de la bacillose, étant donné l'existence à côté de la grande pneumonie caséeuse, de foyers pneumonique tuberculeux à évolution souvent favorable comme ceux cités dans la thèse de Braun, 1911, les données cliniques ne peuvent, dans ces cas, nous four-

nir qu'un aperçu de la question, tant que ces données ne sont pas contrôlées par l'examen bactériologique.

En effet, à côté de la question pneumonie et tuberculose est celle plus vaste des rapports du pneumocoque et du bacille de Koch.

PREMIÈRES RECHERCHES BACTÉRIOLOGIQUES

Dans cet ordre d'idées, dès la découverte du bacille de Koch, et, dès cette ère de discussions, qui a coïncidé avec l'hypothèse dualiste, l'étude des infections associées en général et en particulier du pneumocoque fut faite, et, on trouve de nombreuses recherches bactériologiques.

Parmi les auteurs signalant le pneumocoque en association, nous trouvons Cornet, Pasquale, Czaplewsky, 1891. Chaque année voit paraître un nouveau travail. Ziegler, en 1892, le signale dans les foyers de broncho-pneumonie secondaires de la tuberculose pulmonaire. Aviragnet, la même année, estime que la broncho-pneumonie tuberculeuse des enfants relève moins du bacille de Koch, que des microbes d'association, en particulier du pneumocoque.

En 1893, Ortnier, sur vingt-sept cas de broncho-pneumonies lobulaires dans la tuberculose granulique, signale dans des coupes vingt-trois fois le micrococcus de la pneumonie. En 1895, Strauss écrit que la présence de microbes étrangers (streptocoque, pneumocoque) est loin d'être constante, autant qu'on le dit, dans les cas de broncho-pneumonie tuberculeuse.

Spengler, en 1895, rencontre rarement le bacille de Koch à l'état de pureté dans les crachats. Il trouve fréquemment du pneumocoque. Kirchensteiner, en 1903, employant la méthode de Kitasato, trouve le pneumocoque dans 4 % des examens. Thue, en 1905, signale chez des tuberculeux des endocardites à pneumocoques.

En 1906, se place la thèse d'Halbron. Louste, dans sa thèse, cite l'observation d'un tuberculeux dans les crachats duquel on trouve de nombreux pneumocoques et de rares bacilles de Koch.

Flick, Ravenel et Irwin, trouvant le pneumocoque dans tous les crachats hémoptoïques examinés, admettent à titre d'hypothèse cette idée que le pneumocoque pourrait bien être le facteur causal des hémoptysies tuberculeuses. Walsh, en 1907, trouve dans vingt-huit expectorations hémoptoïques, seize fois le pneumocoque et en conclut qu'il est l'agent d'hémoptysies épidémiques.

Un an après, se place la communication de Panichi, de Gênes, lequel a examiné le sang de quatre phtisiques, et en isole un pneumocoque pathogène pour la souris. En 1912, la thèse de Mathieu-Pierre Veil étudie le pneumocoque, en tant que facteur d'hémoptysie et conclut « que l'examen direct du crachat ne montre pas, ou rarement, ce pneumocoque facile pourtant à trouver dans l'expectoration de sujets atteints d'un processus pulmonaire franchement pneumococcique » et, cependant, ce pneumocoque peut être un facteur important des hémoptysies tuberculeuses, en donnant un coup de fouet à une tuberculose latente.

La même année, la thèse de Braun comprend huit cas d'infection à pneumocoque chez des tuberculeux.

Menétrier et Legrain publient une observation d'hépatisation pneumonique chez un malade qui mourut rapidement de garnulie. Chez ce malade, on avait trouvé du pneumocoque dans les crachats. L'autopsie montra un mélange d'hépatisation pneumocoque et de granulie. Ribadeau et Philibert, la même année, rapportent plusieurs observations d'infections à pneumocoques chez des enfants tuberculeux. En 1916, Bachmeister signalera six observations de bronchites aiguës à pneumocoques chez des tuberculeux traitées par l'optochine.

H.-J. Corper, W.-G. Donald et H.-W. Autz, en 1919, trouvent du pneumocoque dans 30 % des crachats.

RECHERCHES BACTÉRIOLOGIQUES AVEC TECHNIQUE

Mais tous ces examens faits par culture, ou examens microscopiques, lors même qu'ils sont pratiqués dans les meilleures conditions, sont tous passibles des reproches que n'ont pas manqué de leur faire les adversaires d'une participation au processus tuberculeux des microbes trouvés dans les crachats, c'est-à-dire l'absence d'examen direct des crachats. Kitasato lavait les crachats, mais il pratiquait surtout par culture, méthode insuffisante et trompeuse, car elle donne l'avantage aux espèces microbieuses s'accommodant des milieux usuels aux détriments des autres. Le flambage à la Pfeiffer qu'ont employé quelques-uns des auteurs précités est notoirement insuffisant

à éliminer les microbes salivaires. En 1921, paraît la thèse de Boissel. Cet auteur donne une nouvelle technique de lavage des crachats frais qui ne lui permet pas dans l'expectoration de trente-six phtisiques de retrouver le pneumocoque. La même année, la thèse de Biros, inspirée par Besançon, revient sur la nécessité d'un examen de crachats fait à l'état frais et d'un sérieux lavage. Biros signale dans l'observation d'un incident aigu à allure pneumonique la présence simultanée de pneumocoques et de bacilles de Koch (Obs. XX). Enfin, au V^e Congrès national de Strasbourg, en 1923, Piéry, Mérieux, Glichsmann rencontrent dans les examens de crachats de 32 malades, 72 fois pour 100 le pneumocoque, et concluent « qu'il n'existe aucun parallélisme entre la flore microbienne constatée et le caractère évolutif ou la gravité des lésions ». Besançon et Chevalley reconnaissent l'existence de processus aigus tuberculeux où le pneumocoque joue un rôle et rapportent à ce sujet une intéressante observation. « Le diagnostic de ces cas, disent-ils, est très difficile, la clinique est insuffisante, et, l'examen des crachats avec technique rigoureuse a seul quelque valeur. Il devra montrer avec les bacilles de Koch des pneumocoques typiques encapsulés et abondants ». Au même congrès, ainsi que dans des articles parus en 1923 et 1924, P. Courmont et Boissel établissent le rôle réel des infections associées vraies, unimicrobiennes constantes et rapportent 15 observations dont 4 cas à *B. cutis commune*, 1 cas à *micrococcus catarrhalis*, 1 cas à enterocoque et 1 cas à pneumocoque, dans lesquels il est indéniable que

ces microbes ont joué un rôle actif dans les phénomènes aigus constatés cliniquement.

Signalons pour terminer l'observation de Roubier et Charleux, présentée le 6 juin 1922 à la Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, qui a trait à la présence de très nombreux pneumocoques dans l'expectoration d'un sujet atteint de granulie pulmonaire consécutive à une tuberculose latente surrénale, et l'article de Cordier, en 1924, sur le bacille de Koch, microbe de sortie au cours des pneumopathies aiguës. Nous apportons dans ce travail notre contribution à cette étude sous la forme de trois nouvelles observations d'association vraie unimicrobienne de pneumocoque et bacille de Koch. Par opposition, nous citerons en les faisant rentrer dans leurs cadres respectifs les autres cas où nous avons trouvé du pneumocoque en association soit minime ou inconstante, soit en association polymicrobienne que celle-ci soit durable ou inconstante, minime ou assez abondante.

CHAPITRE II

Technique d'examen.

Dans les observations que nous présentons, les nombreux examens bactériologiques ont été pratiqués par le Docteur Boissel, suivant la technique spéciale qu'il a exposée dans sa thèse. « Les crachats sont recueillis le matin après lavage de la bouche avec de l'eau bouillie. *Aussitôt émis*, ils sont lavés de la façon suivante : une parcelle du crachat est placée dans une capsule métallique percée de trous (passe-thé) soigneusement flambée, elle reçoit pendant quatre à cinq minutes un jet d'eau stérilisée qui la lave, la débarrasse du mucus et de la salive ». Une petite partie du crachat ainsi lavé est ensuite recueillie sur un fil de platine, et, étalée pour l'examen. Le procédé employé depuis quatre ans dans le service de M. le Professeur Courmont, nous semble préférable à la technique employée par Biros (passage dans des boîtes de Petri contenant du sérum artificiel), qui ne lave pas de façon suffisante pour éliminer tous les hôtes de la cavité bucco-pharyngée.

Observations.

Dans le service de M. le Professeur Courmont, l'examen des crachats pratiqué suivant cette technique est fait chez la plupart des malades. La recherche systématique du pneumocoque faite dans le service sur près de 200 tuberculeux nous a permis d'établir les points suivants :

1° Il existe des cas, dans lesquels on observe une flore minime composée de plusieurs microbes parmi lesquels on trouve à l'examen direct quelques éléments de pneumocoques. Cette flore peut se retrouver constamment ou au contraire disparaître au bout d'un court délai. Nous avons trouvé 23 malades rentrant dans cette catégorie (les examens de crachats furent répétés à raison de 4 ou 5 pour chaque malade). Cette classe a été étiquetée: FLORE POLYMICROBIENNE MINIME DURABLE OU INCONSTANTE (P. COURMONT ET BOISSEL).

2° Chez 4 malades, et, dans 16 examens pratiqués, du pneumocoque sans autre agent microbien a été rencontré en association avec du bacille de Koch. Le pneumocoque était en très petite quantité et inconstant. Nous désignerons, d'après P. Courmont et Boissel, cette catégorie sous le titre: FLORE UNIMICROBIENNE INCONSTANTE.

3° Chez 7 autres malades pour lesquels on a pratiqué 28 examens, de rares pneumocoques sont apparus en association et par la suite on les a retrouvé constamment. FLORE UNIMICROBIENNE CONSTANTE, MAIS MINIME, de P. Courmont.

Dans ces trois catégories, nous avons recherché si des phénomènes cliniques nouveaux : évolution, poussée fébrile, allure particulière de l'affection, trahissaient la présence du microbe d'association. Nos recherches furent négatives, et, nous citons simplement ces faits à un point de vue purement systématique.

4° D'autre importance clinique nous ont paru les cas que nous rangeons dans une quatrième catégorie, où dans les crachats a été trouvé en abondance le pneumocoque. Ils méritent le titre d'association vraie que leur a donné le Professeur Courmont. Ce sont les cas où l'on trouve une « FLORE MONO-MICROBIENNE DURABLE ET ABONDANTE ».

Nous en publions trois observations dont l'une (Obs. III) a fait l'objet d'une communication cette année à la Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, les deux autres étant inédites.

PREMIERE OBSERVATION

(Inédite)

B... Adrien, 17 ans. Entré le 29 avril 1924. Décédé le 2 mai.

Le malade entre pour affection pulmonaire aiguë. Rien de saillant dans les antécédents héréditaires. Bien portant jusqu'en 1918, où il est atteint de grippe en guérit. Mais depuis l'an dernier perte des forces, anorexie, toux et expectoration. Il continue cependant son travail. L'affection actuelle a *débuté brusquement il y a six jours* par de la céphalie violente. Interrompt son travail et s'alite. Dans la nuit, sueurs profuses. Le lendemain, frisson très marqué. Depuis le début de la maladie, la température oscille autour de 40°. Soif vive. La toux a augmenté notablement, s'accompagnant d'expectoration marquée, muco-purulente au début et depuis son entrée couleur rouille.

A l'entrée: Température élevée. 40°. Dyspnée notable (35 resp.), tachycardie marquée (125). Le malade se plaint d'un point de côté au niveau du mamelon droit, surtout marqué au moment de la toux.

On note le 1^{er} mai 1924 : Température toujours au même niveau. Malade accuse toujours son point de côté. Cyanose, dyspnée intense avec battements des ailes du nez. Pouls à 140.

Sous les deux clavicules : Sonorité à gauche avec râles bronchiques assez secs, masquant tout le reste.

A droite, submatité, léger souffle et râles fins; mêmes râles bronchiques encombrant.

En arrière : Sonorité à peu près conservée à gauche avec respiration courte et encombrement bronchique sans râles fins.

A droite: matité au sommet avec râles muqueux assez fins inspiratoires sans souffle. Dans le reste du poumon submatité avec respiration courte, obscure avec râles bronchiques.

L'expectoration très abondante (2 crachoirs par jour) assez fluide, très aérée et mousseuse couleur rouille brunâtre. Crachats muqueux ne restant pas individualisés se diluant sous le jet d'eau, et passant à travers la passoire.

L'examen bactériologique pratiqué par le Docteur Boissel le 30 avril et six fois par la suite montre de rares bacilles de Koch et de nombreux pneumocoques (10 à 12 par champ). Un autre examen confirmatif est pratiqué à l'Institut bactériologique.

L'examen cytologique montre une réaction nette d'alvéolite.

L'hémoculture au double point de vue, bac. de Koch et pneumocoque, est restée négative.

Déviations du complément et sérodiagnostic négatifs.

Mort le 2 mai.

L'autopsie confirme le diagnostic posé *in vivo*. Pneumonie mixte caséuse et à pneumocoques bilatérale, avec foyer principal au sommet droit. (Un prélèvement au niveau d'un placard hémorragique sous pleural ne permet pas de trouver du Koch, mais on trouve de nombreux pneumocoques.)

DEUXIEME OBSERVATION

(Inédite)

O. Jean, 24 ans. Entré le 5 mai 1924. Sorti le 21 juillet.

Antécédents héréditaires : Père mort d'une pleurésie.

Antécédents personnels : Bonne santé habituelle. L'affection a débuté il y a quatre semaines, mais déjà depuis l'hiver dernier, le malade toussait chaque matin, mais n'avait ni perte de forces, ni perte d'appétit. petit.

Il y a quatre semaines, brusque hémoptysie avec température. L'hémoptysie dure cinq jours. Depuis ce moment tousse et crache. Dans l'intervalle quatre autres hémoptysies. Une autre hémoptysie l'amène à l'hôpital.

Examen rapide en pleine hémoptysie.

Poumon gauche : A l'extrême base, foyer de râles crépitants (paume de mains), au-dessus souffle, sans râles humides.

En avant rien à signaler.

On fait un Forlanini.

1^{re} injection, le 8 mai : 480 cc. d'azote. Pression : +2+3.

2^e injection, 10 mai : Depuis le pneumo, abaissement progressif de la temp. Bon état général. Les crachats n'ont plus été rouges vifs, mais brunâtres. 600 cc. d'azote. Pression : + 4 + 8.

3° injection, 15 mai: 500 cc. Pression — 2+2.

4° injection, 17 mai: 450 cc. Le malade devient pâle, présente un pouls irrégulier. On arrête l'introduction d'azote. Caféine et éther.

Devant l'impossibilité d'obtenir un décollement suffisant, on arrête le pneumothorax.

Le 7 mai, séro-tuberculeux: + 5 + 10 + 20.

Déviations du complément type Calmette-Massol.
+ 1 + 2 + 3.

L'examen des crachats pratiqué après lavage par M. Boissel montre de *râles BK* et de nombreux pneumocoques et une réaction nette d'alvéolite.

On note le 3 juin 1924: Malade toujours fébrile, tachycardie.

Auscultation: Obscurité respiratoire à la base gauche, pas de râles. Sonorité normale. Expectoration abondante purulente* nummulaire. L'hémoptysie ne s'est pas renouvelée.

On note le 5 juin: Depuis l'arrêt du pneumo (15 mai) les crachements de sang n'ont pas reparu, mais la température oscille entre 38° et 39°. L'expectoration est purulente et nummulaire.

Poumon gauche: Respiration obscure sur toute la hauteur. A l'extrême base quelques râles congestifs.

Poumon droit: Rien à noter.

On note le 17 juin: Reprise des forces. La température se régularise entre 37° et 38°. L'expectoration est peu abondante, purulente.

Auscultation: Sommet gauche obscur, râles humides au sommet.

Respiration soufflante au sommet droit sans râles.

En résumé: peut-être poussée congestive étendue qui se localise au sommet gauche où se fait évolution.

L'examen des crachats pratiqué ne révèle plus à différentes reprises que du B K. Pas de pneumocoques.

Le malade sort le 21 juillet. L'état général est à ce moment bien meilleur, la température peu élevée 37°9 le soir. Reprise des forces et de l'appétit marquée.

En résumé: hémoptysie tuberculeuse chez un malade présentant une association vraie à pneumocoque. Forlanini d'urgence. Arrêt rapide de l'hémoptysie et baisse de la température. Le décollement insuffisant ne permet pas un grand pneumothorax.

Nota. — Ce malade revu deux mois après sa sortie avait un bon état général. Reprise marquée des forces et de l'appétit.

TROISIEME OBSERVATION

B. Jeanne, 25 ans. Entrée le 18 juin 1924. Décédée le 26 juin.

Antécédents héréditaires: Père mort à 54 ans en 1917, en quatre jours de congestion pulmonaire.

Antécédents personnels: En 1919, grippe. La malade se remet complètement et rapidement. Il y a quinze jours, la malade qui depuis trois semaines avait un peu maigri et s'était affaiblie, se sent très faible un matin, tousse, ressent à gauche un violent point de côté et vomit. S'alite. Pendant huit jours tousse puis présente un peu de fièvre. La température demeure certains jours à 37°5 et monte parfois jusqu'à 39°-39°4 d'une manière très irrégulière.

Légère dyspnée.

Depuis huit jours la perte des forces est plus marquée. Tousse et commence à cracher: crachats purulents assez aérés, verts et adhérents au fond du crachoir.

Température: 38° le matin, 39° le soir.

Examen. — *Poumon gauche. En arrière:* Matité de tout le lobe supérieur, au-dessous submatité. Sur toute la hauteur du poumon, bronchophonie et pectoriloquie aphone. *Dans la partie supérieure* souffle expiratoire à caractère tubaire. Râles sous crépitants humides à l'inspiration.

Dans l'aisselle et en avant: Submatité. On retrouve le souffle tubaire moins intense qu'en arrière et des râles.

Poumon droit: Rien à signaler.

On note le 22 juin: Température toujours élevée 39-40°. Pouls 124. Assez bon état général, teint coloré, un peu cyanosée. Crachats abondants, purulents, à bords diffus et légèrement citrins. Ne semble pas avoir eu de crachat rouillé, mais a craché du sang pur une fois.

La malade a un processus inflammatoire du nez et du pourtour des fosses nasales: 3 ou 4 plaques rouges à l'entrée des narines.

Auscultation: Poumon gauche: tympanisme très marqué sous la clavicule. Gros râles muqueux à ce niveau un peu lointain. Respiration obscure soufflante.

Dans l'aisselle, sonorité. Respiration sans souffle. Gros râles muqueux inspiratoire.

En arrière: Du haut en bas, signes *classiques du bloc pneumonique*: matité, bronchophonie, souffle très marqué dans la moitié supérieure et râles muqueux assez gros du haut en bas.

Poumon droit: Normal.

Gorge: Très rouge avec gros enduit grisâtre de l'amygdale droite. Légère réaction ganglionnaire. Voix nasonnée. On prélève un peu de cet exsudat.

PNEUMOCOQUES PURS.

On note le 25 juin: Malade dyspnéique et cyanosée. Quelques râles d'œdème, gros foie, léger œdème des malléoles. Prostration.

On fait un abcès de fixation, caféine, oxygène sous la peau, ventouses scarifiées autohémothérapie 8 cc. Moritz-Weiss positif.

L'examen des crachats lavés a été pratiqué par le Docteur Boissel à plusieurs reprises (7 examens) et révèle la présence de bacilles de Koch nombreux et de nombreux pneumocoques voisinant sur la préparation. Aspect crachat gommeux et citrin. L'examen cytologique révèle une réaction d'alvéolite et des polynucléaires.

RADIO: Bloc grisâtre, poumon gauche.

Déviation complément, type Calmette-Massol.
+ 1 + 2 + 3.

Sérodiagnostic positif.

Mort le 26 juin.

AUTOPSIE. — *Poumon gauche: Lobe inférieur*, lésions de pneumonie caséeuse qui l'ont complètement envahi. A la coupe, aspect jaune grisâtre, grenu.

Lobe supérieur entièrement envahi par un processus de pneumonie gélatiniforme typique à l'intérieur duquel commencent à apparaître des nodules jaune cru.

Au sommet, *petite caverne* ancienne à parois scléreuses contenant du pus. A côté, il existe une petite masse de caséum limitée par de la sclérose.

Poumon droit: pas de lésion tuberculeuse. Œdème généralisé et il flotte.

Foie congestionné.

Capsule surrénale gauche turgide rougeâtre et dont la face antérieure présente une rupture linéaire intéressant le péritoine.

Examen bactériologique des prélèvements faits à l'autopsie.

- 1° Cavernule sommet gauche B. K. nombreux, pneumos typiques, quelques streptos.
 - 2° Base pneumonie caséeuse zone granuleuse: B. K. peu nombreux, très rares pneumos.
 - 3° Broncho-pneumonie tuberculeuse du lobe supérieur. Pas de microbes.
 - 4° Pneumonie tuberculeuse près d'un tubercule du sommet gauche: B. K., rares pneumos.
- En de nombreux points, l'on retrouve en plus du B. K. le microbe surajouté des crachats.
-

CHAPITRE III

Exposé des faits et Discussion.

Dans ce chapitre, nous nous proposons d'établir si le pneumocoque peut avoir un rôle dans l'infection tuberculeuse, quel est ce rôle, sous quelle forme il se présente au point de vue clinique, bactériologique, anatomo-pathologique. Notre but est de le déterminer d'une façon précise, englobant non seulement les cas pour lesquels des conclusions ont déjà été formulées par certains auteurs, mais encore les cas qui se sont présentés sous le jour plus récent de l'association typique du pneumocoque et du bacille de Koch.

PNEUMONIE ET TUBERCULOSE

Mosny et Harvier, que nous citons dans notre historique, ont observé un grand nombre de pneumonies chez les tuberculeux. Par la lecture de leurs observa-

tions (20 observations qu'ils divisent en deux catégories: 1° Pneumonies survenues chez des bacillaires en évolution; 2° pneumonies survenues chez des sujets porteurs de lésions latentes, on est frappé de la fréquence avec laquelle la pneumonie influe sur la tuberculose préexistante active ou latente. Une des observations qu'ils rapportent est à ce sujet des plus démonstratives. « Il s'agit d'un sujet de 22 ans entrant à l'hôpital au deuxième jour d'une pneumonie gauche à début brusque, sans signe de bacillose à ce moment. Cinq jours après, nouveau foyer de pneumonie à droite. Déferescence, puis la température remonte. On a des signes de pleurésie à droite (signes physiques, abolition des vibrations. œgophonie). La ponction exploratrice est positive. L'inoculation du liquide pleural au cobaye est négative. La pleurésie se résorbe en quinze jours. Surviennent ensuite quelques crachats hémoptoïques, et, l'on constate à l'auscultation une condensation du sommet droit confirmée à la radioscopie qui montre une obscurité. Les crachats contiennent du bacille de Koch. »

Et nous rappelant que Ménétrier sur 181 autopsies de pneumoniques trouvaient dans 31 cas des lésions de bacillose en évolution, nous ne pouvons que souscrire à la conclusion de Mosny : « *La tuberculose post-pneumonique est fréquente. Elle est une tuberculose latente révélée par une pneumonie intercurrente* ».

AUTRES LOCALISATIONS DU PNEUMOCOQUE

L'infection à pneumocoque modifie donc et complique l'évolution de la tuberculose pulmonaire. Ceci est un fait que Ménétrier et Duflocq avaient bien étudié dans les bronchites pneumococciques des tuberculeux, où l'action isolée des deux microbes est à remarquer, des lésions indépendantes de la bacillose venant préciser l'action du germe pathogène. Ces bronchites aiguës accompagnées de fièvre élevée amènent la mort par atteinte portée brusquement aux régions jusque-là respectées et encore fonctionnantes. Les lésions bacillaires ont donc conféré une gravité particulière à l'atteinte pneumococcique.

Ces pneumococcies surajoutées présentent d'ailleurs d'autres localisations. Nous avons eu entre les mains une observation du service du Professeur Courmont dans laquelle il s'agissait d'une femme de 40 ans, présentant depuis plus d'un an une pleurésie purulente à pneumocoques avec tuberculose pulmonaire fibro-caséreuse du même côté. L'examen des crachats ne révélait pas de bacille de Koch, mais du pneumocoque. L'inoculation fut cependant positive au point de vue B. K. avec les crachats et le pus pleural. Cette malade qui présentait par intermittence de véritables vomiques, avait une température en raison inverse de la courbe de ses crachats (crachats augmentant, la température baissait). Elle mourut en deux ans par extension de la bacillose au côté opposé.

Cette observation, intéressante à plus d'un titre, présentait, sous une forme particulière, une association pneumocoque et bacille de Koch indiscutable, cliniquement et bactériologiquement constatable, et, dont l'évolution s'oppose aux autres observations publiées précédemment, par la chronicité, et l'admirable et longue tolérance de cet épanchement à bacilles de Koch et pneumocoques : tous éléments en rapport très probablement avec un certain état d'immunité vis-à-vis du bacille de Koch et une diminution de virulence du pneumocoque. Ces derniers points sont importants à noter, car, dans les cas que nous rapportons, et, que nous allons discuter, il semble, au contraire, que les éléments de défense vis-à-vis de la tuberculose aient fléchi, tandis que la virulence du pneumocoque semblait très active.

Ces divers points établis, il nous reste à envisager le sujet propre de cette thèse : le rôle du pneumocoque dans la tuberculose pulmonaire, en tant qu'infection associée, tel qu'il peut découler des observations que nous publions.

Au préalable, notons qu'il faut réserver à cette étude un contrôle, et ce contrôle a été fait dans le service du Professeur Courmont, par l'examen systématique de tous les crachats, et c'est ainsi que l'on peut noter, avant l'apparition de phénomènes cliniques aigus, l'envahissement par le pneumocoque des crachats. Les conditions d'études sont donc très bonnes. En fait, bien souvent, la plupart du temps, l'on a vu apparaître des phénomènes aigus qui ne sont pas en rapport avec une infection associée, dépendant seulement d'un pro-

cessus tuberculeux : ainsi, les hémoptysies, les poussées évolutives, les formes broncho-pneumoniques, les fièvres hectiques. Dans ces cas, l'on ne trouve pas d'associés en général, pas de pneumocoques en particulier.

Il est cependant des complications aiguës, à début brutal, qui correspondent indiscutablement à l'apparition d'une infection associée en général. Des cas de ce genre, dont l'agent fut soit le catarrhalis, soit le cutis commune, soit l'entérocoque, ont été rapportés. L'étude des observations exposées plus haut nous fera voir le rôle très important qu'a joué le pneumocoque dans ces associations abondantes à un seul microbe. Nous l'établirons en nous servant de trois sortes d'arguments cliniques, bactériologiques et anatomopathologiques.

I. — Etude clinique des Observations.

Début.

Le début a les apparences de soudaineté de la pneumonie à pneumocoques, comme dans la première observation, où le malade a présenté de la céphalée. Chez ce malade, la température est montée rapidement à 40° et le syndrome s'est trouvé constitué en quelques heures. Mais, pour brusque que soit ce début, il n'est pas, en général, le premier acte pathologique et si on interroge soigneusement les malades, on apprend que, depuis quelque temps, ils toussent,

maigrissent, perdent leurs forces. Cette phase préparatoire, il n'est guère possible de lui attribuer une durée, même approximative. Dans l'Observation I et II, nous trouvons que, depuis un an, le malade perdait ses forces, toussait et crachait. Cette période se réduit à trois semaines dans l'Observation II. Toujours est-il qu'à un moment donné on observe chez ces malades un syndrome pneumonique.

Signes fonctionnels.

Les deux malades (Obs. I et II) se plaignent de l'apparition brusque d'un *point de côté*, intense pour le malade de l'Observation III.

DYSPNÉE. — Les phénomènes dyspnéiques ont été marqués chez les mêmes malades.

Chez la malade de l'Observation III, dès le début de l'affection, on note un symptôme des plus importants. L'examen de la gorge révèle de la rougeur, et on voit sur l'amygdale un enduit grisâtre, avec réaction ganglionnaire. Voix nasonnée. L'*exsudat* révèle du pneumocoque.

Le malade de l'Observation II a eu un début brusque par une hémoptysie qui s'est répétée à bref intervalle.

Signes généraux.

Chez le premier malade, on a, dès le début, l'impression d'une affection grave, comme dans une pneumonie franche. La température est à 40°. Le pouls très

rapide : il bat à 140. Le malade est cyanosé. Tandis que chez le malade de l'Observation III, on note une aggravation progressive. La cyanose, la dyspnée, la prostration n'apparaissent que trois jours avant la mort.

Signes locaux.

Le foyer se révèle par les symptômes classiques de la pneumonie aiguë. L'étendue du foyer est difficile à préciser. La difficulté de cette délimitation exacte tenant, semble-t-il, à l'existence habituelle de lésions concomitantes, les unes peut-être anciennes, les autres congestives, sous la dépendance immédiate de la poussée congestive.

Si la région où s'entend le souffle est, en général, limitée, il n'en est pas de même de la matité, qui est très marquée et très étendue (Observation III : matité de toute la hauteur pulmonaire à gauche ; souffle tubaire et râles seulement en haut au début). En somme, on a les signes classiques du bloc pneumonique, dont le plus important, que nous retrouvons dans les trois observations, est le souffle. Ce souffle, à caractère rude, tubaire dans l'Observation III, est plus discret dans les deux premières observations.

Ce souffle apparaît dès le début. C'est à la première auscultation des malades qu'il est signalé. Les râles ont le caractère des râles sous-crépitaux humides (Obs. II et III). Le séro-diagnostic et la déviation du complément furent positifs dans deux cas et négatifs dans notre première observation. L'hémoculture (Obs.

I et III) est restée négative. L'examen radioscopique, qui a été pratiqué chez les trois malades, a montré un bloc opaque.

Evolution.

Chez deux malades (Obs. I et III), l'évolution a été rapide. En quelques jours, malgré une thérapeutique active (abcès de fixation, caféine, oxygène sous la peau, autohémothérapie), ces malades sont morts, de plus en plus dyspnéiques et cyanosés. Le malade de l'Observation I, qui faisait une forme broncho-pneumonique très hémoptoïque, a bénéficié d'un pneumothorax d'urgence, qui a arrêté son évolution.

En somme, l'étude du seul point clinique chez nos trois malades nous permet de faire la constatation suivante : Il s'agit de tuberculeux avérés, chez lesquels la tuberculose n'a pas été décelée, ou de tuberculeux latents, qui présentent une période variable d'incubation, 15 à 20 jours (Obs. III), un an (Obs. I et II), période qui se traduit par de légers signes généraux : un peu de toux, d'adynamie, d'amaigrissement, qu'il faut rechercher avec soin. Chez ces malades, brusquement, apparaît une affection que l'examen clinique étiquette pneumonie aiguë, et seule l'évolution clinique et surtout les caractères très particuliers des crachats, que nous allons maintenant étudier, mettent en éveil le clinicien sur la nature de l'affection qu'il a sous les yeux.

II. — Etude des crachats. Caractères microscopiques.

L'étude des crachats est intéressante, tant au point de vue macroscopique, qu'au point de vue cytologique et bactériologique.

Les crachats du début de l'évolution ont présenté exactement les mêmes caractères que ceux de la pneumonie à pneumocoque. L'expectoration était visqueuse, collante, adhérente au crachoir, qu'on pouvait retourner sans qu'elle s'en détachât. Ils étaient citrins. Les crachats furent rouillés à plusieurs reprises chez le malade de l'Observation I. Ceux du malade de l'Observation II, nettement sanglants.

La quantité des crachats est variable (d'ailleurs comme dans la pneumonie franche à pneumocoques). Très abondants chez le malade de l'Observation I (deux crachoirs par jour), ils étaient chez lui, mousseux et aérés.

L'*examen cytologique* de cette expectoration a été pratiquée, chez les trois malades, par le Docteur Boissel, et, comme le faisait prévoir les caractères macroscopiques, est venu encore confirmer l'apparence pneumonique de l'expectoration. Le crachat frais, étalé sur lame et coloré au bleu d'Unna, après fixation à l'acide chromique à 1%, a montré les caractères suivants :

Le crachat est, en grande partie, constitué par du mucus hyalin, formant le fond de la préparation. Sur

le mucus, on remarque des gouttelettes d'exsudat séro-albumineux, dont les dimensions varient, de même que la forme (allongée ou arrondie).

Peu d'éléments cellulaires sur les préparations. Seulement, quelques cellules alvéolaires et des leucocytes polynucléaires bien formés, sans désintégration pyoïde. Dans les crachats des trois malades, on a trouvé des globules rouges (ceux-ci naturellement très abondants dans l'expectoration sanglante du malade de l'Observation II).

Donc, même apparence que les crachats de pneumonie franche aiguë : mucus abondant, exsudat séro-albumineux, même pauvreté en formes cellulaires. Processus d'alvéolite aiguë comparable au processus d'hépatisation de la pneumonie franche.

La nature de l'hépatisation ne sera reconnue que par l'examen bactériologique.

Celui-ci, pratiqué sur des crachats frais, dosés suivant la technique signalée plus haut, a montré, chez nos trois malades, des bacilles de Koch voisinant, sur la préparation, avec de nombreux pneumocoques. Tandis que dans les formes sans réaction clinique (formes étiquetées : associations unimicrobiennes minimales), que nous avons observées, les pneumocoques étaient rares, 1 tous les 10 à 20 champs (vraisemblablement microbes d'origine buccale ayant échappé au lavage) ; chez les trois malades, dont nous publions les observations, les pneumocoques étaient nombreux (10 par champ en moyenne au minimum), associés avec des bacilles de Koch. Cette constatation a été faite dans des examens répétés, à

raison de 7 à 8 par malade. Dans la troisième observation, après la phase clinique aiguë, le pneumocoque a disparu de l'expectoration, où l'on n'a retrouvé que du bacille de Koch.

Ainsi donc, le bacille de Koch étant constaté en association avec le pneumocoque, la nature tuberculeuse du processus étant reconnue, l'association « alvéolite aiguë et bacille de Koch » montre la nécessité de l'examen bactériologique systématique, même dans les cas qui paraissent les plus francs au point de vue clinique. L'examen des crachats contribue donc à éclairer le processus qui se joue dans le poumon, à faire *in vivo* une étude anatomo-pathologique.

III. — Etude anatomo-pathologique des Observations.

Si, chez un de nos malades, l'institution d'un Forlanini d'urgence a permis une heureuse évolution, chez les deux autres, qui ont rapidement succombé, la vérification fut pratiquée.

Chez le premier, on a trouvé des lésions typiques de pneumonie caséuse bilatérale, avec un foyer principal au sommet droit. Le prélèvement, au niveau d'un des nombreux placards hémorragiques qui existaient sous la plèvre, s'il n'a pas permis de trouver du bacille de Koch, a permis de trouver du pneumo-

coque abondant, recherche qui donnait en quelque sorte à l'affection une signature.

Chez la malade de l'Observation III, l'autopsie a montré des lésions nettes de pneumonie caséuse dans le lobe inférieur du poumon gauche, dont la coupe présentait un aspect jaune grisâtre grenu, tandis que le lobe supérieur était entièrement envahi par un processus de pneumonie gélatiniforme typique, avec, déjà, à l'intérieur, des nodules jaune cru. Et, fait important, on a noté, au sommet, une petite caverne à parois scléreuses, avec, à côté, une petite masse de caséum entourée d'une auréole de sclérose. L'autre poumon était sain. D'autre part, l'examen bactériologique des prélèvements faits à l'autopsie montre en divers points du bacille de Koch et du pneumocoque.

De ces faits, que conclure ? C'est que, chez nos deux malades, les lésions trouvées *post mortem* de pneumonie tuberculeuse typique étaient pour une évolution rapide (5 à 6 jours) des plus étendues. La signature de lésions anciennes, qu'on trouvait chez la malade de l'Observation III, sous forme d'une petite cavernule du sommet, du côté de la pneumonie, montre indiscutablement qu'il s'est agi d'une tuberculose latente, qui a fait un processus rapide pneumonique, véritable coup de fouet donné par l'association d'un pneumocoque vraisemblablement très virulent et en grande abondance (examen des crachats et des prélèvements).

DISCUSSION.

Muni donc de tous les documents que nous venons d'analyser, il nous a semblé que si, d'une part, à ne considérer que le point de vue clinique, la pneumonie franche chez le tuberculeux entraîne pour celui-ci, la plupart du temps, une aggravation de sa maladie primitive (observations de Mosny), il existe, à côté de ces cas, très nets au point de vue clinique, des cas pour lesquels on doit, dans leur pathogénie et étiologie, rechercher l'explication de leurs formes cliniques particulières et leur rapide évolution.

.. Ces cas se rapportent indiscutablement, non pas à la complication pneumonique franche chez le tuberculeux, ou tuberculose consécutive à la pneumonie, mais à ce que, ces dernières années, on a étudié, sous le nom d'association microbienne typique ou infection associée vraie, dont le germe surajouté est, dans le cas particulier, le pneumocoque. Les caractères primordiaux de ces évolutions, qui découlent de l'analyse de nos observations, sont la conséquence de cette association et sont constitués anatomiquement par des lésions bacillaires prédominantes (pneumonies caséeuses typiques dans deux de nos observations) et, cependant, le rôle du pneumocoque dans l'évolution brutale de l'infection est évident. Et, en sa faveur, nous avons signalé, outre les éléments cliniques et anatomo-pathologiques, d'importants arguments bactériologiques.

D'ailleurs, entre ces cas typiques, à évolution mortelle, et les cas où l'examen bactériologique ne décèle qu'un très petit nombre de pneumocoques, la plupart

du temps avirulents et pouvant être considérés comme ayant échappé au lavage, l'on trouve des intermédiaires dans la gravité, la rapidité de l'évolution. Nous fournissons d'ailleurs un exemple de ces cas non mortels, où le pneumocoque a eu son rôle indiscutable, de même que le bacille de Koch: celui que nous rapportons dans l'Observation II, où un pneumothorax, en luttant contre le processus infectieux mixte, a permis d'arrêter l'hémoptysie subintrante du malade et ensuite d'arrêter et faire disparaître l'infection pneumococcique et bacillaire elle-même. Un autre cas est celui brièvement rapporté de pleurésie purulente à pneumocoques et bacille de Koch.

Enfin, on peut faire rentrer dans ce cadre le rôle important que peut jouer le pneumocoque dans la production d'hémoptysies tuberculeuses, dont il n'est cependant pas l'agent ordinaire, mais un facteur indirect, en provoquant une poussée tuberculeuse (Observations de la thèse de Veil, notre seconde observation). Par opposition avec ces cas relativement bénins, notons les cas de granulie, que nous signalons dans notre historique, consécutifs à une infection à pneumocoque chez des tuberculeux latents (Observ. de Ménétrier et Legrain, et de Roubier et Charleux).

Mais le point primordial de notre travail, le but que nous avons poursuivi a été de montrer que tous ces cas sont en dehors du cadre pneumonie et tuberculose, qu'avait étudié Mosny ; qu'ils rentrent tout à fait dans le cadre des infections associées de Courmont et Boissel, dont les caractères primordiaux sont, rappelons-le : la brusquerie du début, l'aggravation im-

médiate de tous les symptômes, les lésions anatomiques spéciales et enfin, et surtout, l'abondance de la flore surajoutée au bacille de Koch, qui ne comprend que du pneumocoque.

Ces affections, dont nous venons de discuter les observations, se présentent donc moins comme le résultat d'une affection à pneumocoque, que comme le résultat d'une infection bacillaire suractivée. Cette suractivation est-elle due à une exaltation de virulence du bacille de Koch ? Tient-elle à un fléchissement de la résistance organique par apparition d'un état d'énergie vis-à-vis de l'infection tuberculeuse ? Il est difficile d'y répondre. Il n'est, d'ailleurs, pas dit que ces deux sortes de phénomènes soient produits simplement par l'action toxique du microbe surajouté ; cela est évidemment possible. Une autre hypothèse peut être examinée, c'est celle de processus d'ordre congestif qui, sans constituer de processus pneumonique vrai, créent un terrain particulièrement propice à la germination bacillaire (exsudats albumineux que signalaient Barbier, dans lesquels le bacille peut se développer et aux dépens desquels il peut exercer rapidement son action caséuse). Il se peut aussi qu'à la faveur de ces processus se produisent des disséminations de l'action toxique et, dans quelques cas, généralisation de l'élément bacillaire (cas de granulie).

C'est donc à une forme bien spéciale qu'appartiennent ces cas que nous rapportons et leur intérêt en paraît d'autant plus grand.

CHAPITRE IV

Conséquences pratiques.

De l'étude des points signalés plus haut, symptômes cliniques, bactériologiques, formes anatomiques, ressort l'intérêt pratique évident qu'il peut y avoir à bien connaître les associations typiques de pneumocoques et bacilles de Koch. Le pneumocoque apporte un facteur qui lui est bien propre, une aide fort précieuse bacille de Koch qui, grâce à elle, fait preuve d'une remarquable activité. C'est sous forme d'un véritable coup de fouet donné à l'évolution assez torpide d'une tuberculose souvent latente, qu'il manifeste sa présence. Et cette brusquerie, qui marque son apparition, crée une similitude souvent trompeuse avec les formes pneumococciques pures, où cet agent microbien paraît chaque fois avec des caractères constants, presque spécifiques. De cette similitude avec les affections franches à pneumocoques, la conséquence pratique est la difficulté du diagnostic d'infection associée. Ce sera l'objet de ce qui va suivre.

Diagnostic.

Dans le diagnostic des associations polymicrobiennes (celles-ci sont presque toujours des cas très graves, avec cavernes pulmonaires, où il est difficile de dire si elles sont, pour ainsi dire, terminales, ou bien ont joué un rôle dans l'évolution), il est impossible de déterminer le rôle de chaque microbe et la présence du pneumocoque dans la flore microbienne ne sera qu'une surprise d'examen que rien ne permettait de prévoir.

D'autre importance est le diagnostic des infections associées monomicrobiennes et durables que nous allons étudier. Dans deux de nos observations, l'évolution de l'affection s'est faite bruyamment et franchement. En face de ces malades, qui se plaignaient d'un violent point de côté, dont, brusquement, la température s'élevait à 39°, 40°, qui présentaient brutalement une grave atteinte de l'état général, de la dyspnée, des crachats adhérents, visqueux, rouillés et muco-purulents, il semble difficile qu'un médecin praticien ne porte pas d'emblée le diagnostic de pneumonie franche, que ce début brutal, les caractères d'affection aiguë signalés plus haut, semblent de prime abord imposer.

Chez un de ces malades, d'ailleurs, l'amygdalite de début et son exsudat aiguillaient sur la voie d'une pneumonie grippale, dont les caractères même d'auscultation existaient : matité étendue, râles sous-crépitaux et souffle à timbre rude.

Et, dans les deux cas que nous signalons, il paraît difficile de ne pas poser le diagnostic d'affection pulmonaire franche, imposé par de nombreux symptômes, dire pneumonie, quand il s'agit de tuberculose. Dans un service organisé, où, automatiquement, dès l'entrée du malade, il est pratiqué un examen attentif de son expectoration, il est bien évident que, grâce à cet examen, les cas d'association seront de suite étiquetés. Mais en est-il de même pour le médecin praticien obligé trop souvent de juger d'après les seules données cliniques qu'il a sous les yeux ? Peut-on, dans ces cas-là, par les seules données que forment la clinique, être mis sur la voie du diagnostic d'infection associée typique à pneumocoque et quels signes permettront d'affirmer positivement son existence ?

En premier lieu, une enquête minutieuse doit être faite des antécédents personnels du malade. Soit le malade, soit l'entourage, répondront aux questions du médecin, que, depuis quelques temps : un mois ou deux, parfois plus longtemps, le malade n'allait pas très bien, qu'il toussait un peu le matin, avait moins d'appétit, avait maigri un peu, qu'il avait perdu ses forces, tous renseignements qui permettent d'établir qu'avant l'affection aiguë actuelle, il y a eu « une phase morbide antérieure ». Mais, et répétons-le, son existence devra être cherchée par une enquête minutieuse, un interrogatoire sérieux. Car, très souvent, le malade ne signalera pas cette phase et fera remonter son affection à l'apparition brusque du point de côté ou de la fièvre.

A cette notion d'une période, en quelques sorte

prémonitoire, vient s'ajouter un deuxième signe clinique, un deuxième argument du diagnostic. Celui-là est un signe d'évolution. La gravité immédiate de l'affection, sa rapidité peuvent donner l'éveil. Mais, ces deux notions cliniques importantes ne donneront pas une certitude, que, seul, l'examen bactériologique, fait avec une technique sérieuse, pourra donner : l'existence d'un pneumocoque encapsulé typique abondant dans les crachats, voisinant avec des bacilles de Koch, pneumocoque qu'on retrouvera dans les examens répétés. La recherche microscopique dans les crachats frais et lavés doit être toujours à la base de cette étude.

Devra-t-on avoir recours à d'autres procédés de laboratoire pour établir le diagnostic ? La culture ne semble pas indiquée comme une méthode systématique. Nous avons vu (Chapitre III) qu'elle pouvait donner des renseignements erronés, des crachats pauvres en germes pouvant donner de riches cultures. En tout cas, cette culture devra être précédée d'un examen microscopique.

En est-il de même de l'inoculation ? Dans l'Observation que nous résumons brièvement de pleurésie purulente à bacilles de Koch et pneumocoques, où, dans les crachats, n'avait été trouvé que du pneumocoque, cette inoculation fut faite et se révéla positive, soit avec les crachats, soit avec le liquide purulent retiré par ponction. Mais ceci est un cas particulier et, dans les véritables infections associées, la plupart du temps, on ne sera pas obligé de recourir à ces deux procédés de laboratoire (culture et ino-

culation). Le seul aspect de la préparation d'un crachat frais est, en effet, « aussi typique que le pus de phlegmon, où l'on voit des microbes pyogènes, qu'un pus de méningite, où fourmillent les méningocoques » (P. Courmont).

L'hémoculture se révéla négative dans le seul cas où elle fut tentée.

Panichi, dans des recherches entreprises à la Clinique Médicale de Gênes, sur quatre malades atteints de tuberculose pulmonaire, a isolé du sang le pneumocoque, et ce, en l'absence de toute pneumonie lobaire. Il semble, bien que manquant d'éléments à ce sujet, et par conséquent, ne pouvant affirmer qu'elle peut rendre des services et, dans certains cas, être pratiquée. Rappelons, à ce sujet, l'observation curieuse rapportée par P. Courmont, Boissel et Bujadoux, d'une pneumonie caséuse bilatérale dans laquelle le microccus catarrhalis, abondant dans les crachats, fut trouvé très abondant dans le sang.

Le séro-diagnostic et la déviation du complément furent positifs dans deux observations.

En résumé, le danger est de confondre avec une pneumonie franche, ce qui est une véritable infection associée. La phase latente troublée, qui précède le début (phase bacillaire latente), l'évolution rapide, l'examen microscopique des crachats frais et lavés, aidé, s'il est utile (et nous croyons que cela est rare) de l'inoculation, le séro-diagnostic positif, ainsi que la réaction de déviation du complément, permettront d'éliminer la pneumonie et de poser le diagnostic d'infection associée vraie à pneumocoques.

Dans d'autres cas, c'est comme un tuberculeux simple en période évolutive que se présentera le malade. Le malade de l'Observation II venait de faire une abondante hémoptysie, qui se répétait depuis un mois, quand il est entré à l'hôpital. Rien, dans l'examen clinique, ne permettait de penser à une infection associée à pneumocoques. Seul, l'examen de l'expectoration l'a révélée.

Enfin, dans les cas de granulie que nous avons signalés (cas Ménétrier, cas de Roubier et Charleux), le diagnostic sera des plus difficiles. Dans ces cas-là, en effet, si l'on trouve en abondance du pneumocoque dans les crachats, il n'y a pas de bacille de Koch, et, la plupart du temps, le diagnostic posé sera celui de pneumococcie pulmonaire diffuse. Seule, la connaissance de cas antérieurs, jointe à quelques signes cliniques d'auscultation, pourra donner quelque présomption sur la superposition des deux processus (à pneumocoque et granulie).

Le diagnostic d'association porté, quels seront les éléments de pronostic ?

Pronostic.

La constatation du pneumocoque en petit nombre, en compagnie d'une flore variée, ne nous a pas semblé entraîner pour le malade une évolution clinique quelconque et amener ainsi une aggravation de la maladie. De même, la présence, même constante, dans

l'expectoration d'un sujet, de très rares pneumocoques nous a semblé sans influence. D'une toute autre valeur pronostique nous apparaît être la constatation d'une association vraie. Chez un de nos malades, chez lequel d'urgence fut institué un pneumothorax, la poussée déclanchée par le microbe surajouté se termina assez rapidement par la cessation de l'hémoptysie et l'abaissement de la température. Signes généraux et fonctionnels s'amendèrent. Sous réserve de ce traitement qui, lorsqu'il peut être institué, révèle particulièrement actif, le pronostic nous paraît des plus graves. Deux de nos malades ont fait des formes pneumoniques à issues rapidement mortelles. De même, c'est à brève échéance qu'ont été fatales les formes granuliques déclanchées par le pneumocoque que nous avons vu signalées dans la littérature médicale.

L'infection associée à pneumocoque rentre dans la catégorie des infections particulièrement aggravantes (avec le streptocoque, le tétragène, le *B. cutis commune*), et nous pouvons donc juger quelle grosse erreur ferait le praticien qui, trompé par des signes cliniques francs de pneumonie, porterait un pronostic favorable sur l'issue de l'affection qu'il a sous les yeux.

Traitement.

En présence d'une association de pneumocoque et bacille de Koch, quel sera le traitement institué ?

La gravité particulière de ces affections dans leur forme d'association vraie commande une thérapeutique active. D'abord, une thérapeutique générale. Il paraît utile de prescrire la même indication qu'aux pneumoniques aiguës, notamment huile camphrée, alcool, iode, champagne, révulsion et même des enveloppements humides, médication bien supportée. Chez un de nos malades, l'abcès de fixation a été tenté, ainsi que l'auto-hémothérapie. Nous ne saurions systématiquement les recommander.

Le pneumothorax, dans les formes chez lesquelles il peut être appliqué, nous paraît le traitement de choix à instituer dès que possible. Il a fait merveille chez le malade de la deuxième observation que nous rapportons.

La vaccinothérapie, si elle est employée, doit évidemment ne pas être indifférente et s'adresser à l'agent causal. « *Les vaccins polymicrobiens inoculés de parti-pris à tous les tuberculeux qui crachent, et ce, sans contrôle, est à rejeter.* » (P. Courmont).

Durand (*La Riforma Medica*), qui a injecté des auto-vaccins, en commençant par des doses faibles, tous les deux jours, dit avoir eu des résultats intéressants : atténuation des lésions, chute de la température, amélioration de l'état général.

Fornet, de Sarrebruck (V^e Congrès de la tuberculose), a préparé un vaccin, obtenu par stérilisation, par des vapeurs d'éther, de cultures de streptocoques isolés des crachats. Le vaccin fut très bien toléré par les malades. Les piqûres se faisaient par la méthode rapide d'immunisation, à trois jours consécutifs et à doses croissantes. Influence salubre évidente, d'après cet auteur. Disparition de l'hecticité, diminution des sueurs nocturnes et augmentation de poids. Cet auteur a obtenu d'aussi bons résultats en employant l'immunisation par voie buccale, avec un vaccin **bilié**.

P. Courmont, Blanc-Perduet et Boissel ont rapporté l'observation d'une association vraie à entérocoque, qui avait amené une aggravation marquée. La vaccinothérapie avec stock-vaccin amena une amélioration très nette, inespérée. La température céda. Le microbe ne fut plus retrouvé dans les crachats. L'entérocoque étant de nouveau apparu avec une nouvelle aggravation, une seconde série de piqûres (auto-vaccin) amène la disparition du microbe des crachats.

Troisième série sans effet ; mort.

Essayé dans trois cas à *B. cutis* commune, et un cas à pneumocoque, le résultat a été nul.

P. Cordier (V^e Congrès de la tuberculose) donne, comme indications de l'auto-vaccin, les poussées évolutives à germe unique et constant.

Il semble donc, nous basant sur ces différenets communications, que, dans les cas d'association vraie, la vaccination (stock-vaccin ou de préférence auto-vaccin) doive être tentée.

L'hygiène prophylactique doit tirer parti des infections associées. Il semble logique de penser que ces malades puissent se contaminer par des infections microbiennes. Nous citerons, à ce sujet, le fait rapporté par Mathieu-Pierre Veil, dans sa thèse : Une infirmière soignait quatre tuberculeux et un pneumonique; ceux-ci firent des poussées hémoptoïques et l'un des tuberculeux, mis en rapport avec un sujet sain, celui-ci eut une pneumonie. Le fait rapporté heurte, certes, la conception actuelle du point de départ de l'infection à pneumocoque dans l'exaltation de la virulence du pneumocoque buccal. Mais les cas de contagion ne semblent pas niables. Le Professeur Courmont a constaté plusieurs fois l'apparition de pneumocoques chez des malades dont les voisins étaient eux-mêmes infectés par ces microbes et a rapporté trois cas de contagion par le *B. cutis* commune. A la suite d'une infection par ce microbe chez un malade, trois autres ont successivement été infectés, soit par voisinage, soit en se succédant dans la même chambre.

Ces faits font la preuve que l'isolement rigoureux des malades accessoirement infectés par le pneumocoque est nécessaire. Les pneumoniques francs doivent être isolés des tuberculeux, et le dépistage des manifestations pneumococciques, telles qu'amygdalites, doit être fait précocement.

Ainsi sera peut-être évitée chez des malades l'apparition de ces infections associées à pneumocoques d'une gravité souvent mortelle, qui ont fait l'objet de notre étude.

CONCLUSIONS

D'après les travaux que nous citons, nous faisons notes les deux premières conclusions suivantes :

1° De nombreux auteurs pensent avec Mosny et Harvier « *que la pneumonie influe fréquemment sur la tuberculose préexistante, que cette bacilliose soit active ou latente* ».

2° Le V^e Congrès national de la Tuberculose a fait la part moins belle aux infections associées ; mais, la question ne semble pas controversée, lorsqu'il s'agit de reconnaître le rôle du pneumocoque dans la production de poussées tuberculeuses aiguës (Besançon et Chevalley), bien que certains auteurs repoussent complètement le rôle des infections associées dans la marche générale de la tuberculose (Letulle).

Nos conclusions propres, basées sur des observations nouvelles, sont les suivantes :

3° La recherche systématique du pneumocoque dans les crachats de près de 200 tuberculeux, crachats frais et lavés suivant une technique spéciale (P. Courmont et Boissel), a permis de le rencontrer chez 37 malades.

4° Sa constatation dans l'expectoration, lorsqu'il s'y trouve *en petit nombre, de façon inconstante, seul ou avec d'autres microbes*, ne nous a paru avoir aucune influence sur l'évolution.

5° *Dans trois observations, il a été, dans des examens répétés, trouvé en grand nombre (10 par champ) associé au bacille de Koch. Cette catégorie de cas répond aux infections associées vraies, unimicrobiennes abondantes et durables de P. Courmont et Boissel.* Chez ces malades, le pneumocoque s'est montré agent révélateur de tuberculose latente, avec exaltation marquée du processus tuberculeux et évolution des plus rapides.

6° Le diagnostic de ces cas est difficile cliniquement avec une pneumonie franche, tellement le début est brutal, tellement les signes cliniques, l'aspect macroscopique des crachats ressemblent à ceux rencontrés chez les pneumoniques. Seule, la notion d'une phase morbide antérieure à l'affection actuelle indiquant une bacillose préexistante, et, surtout l'examen bactériologique avec bonne technique, montrant le bacille de Koch et de nombreux pneumocoques, permettent de les étiqueter.

7° Le pronostic de ces affections est grave. L'évolution fut mortelle dans deux cas. Un de nos malades bénéficia d'un Forlanini d'urgence.

8° Le traitement doit être actif, en raison de la gravité particulière de l'affection. Outre le traitement général, la vaccinothérapie (auto-vaccin de préférence) nous semble devoir être tentée.

L'isolement des porteurs de microbes associés s'impose. Le dépistage des manifestations à pneumocoque, telles que les angines, doit être fait chez les tuberculeux.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

Paul COURMONT

Vu :

LE DOYEN,
JEAN LÉPINE.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 14 Octobre 1924

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
CAVALIER.

BIBLIOGRAPHIE

- ARRIBAT. — Des associations microbiennes dans la tuberculose. *Thèse* Montpellier, 1893.
- AVIRAGNET. — Broncho-pneumonie tuberculeuses^e chez les enfants. *Thèse* Paris, 1892.
- BACHMEISTER. . . *Bulletin de l'Institut Pasteur*, 1916, p. 348 : Arrêt des infections à pneumocoques chez les tuberculeux, au moyen de l'optochine.
- BARBIER. — *Nouveau Traité de Médecine* : Maladies des poumons, 1910, p. 332.
- BAROZZI. — *Revue de la Tuberculose* : Tuberculose pulmonaire et infections mixtes, p. 323.
- BEZANÇON et M. CHEVALLEY. — Associations microbiennes dans l'infection tuberculeuse pulmonaire. V^e *Congrès national de la Tuberculose*, Strasbourg, juin 1923.
- BIROS. — *Thèse* Paris, 1921.
- BOISSEL. . . Les infections secondaires en tuberculoses pulmonaires. *Thèse* Lyon, 1921.
- BRAUN. — *Thèse* Paris, 1921.
- CHAZARIN-WETZEL. — *Thèse Paris*, 1904. Les associés des bacilles de Koch.
- CORDIER. — Infections associées à la tuberculose. Essais de vaccination. V^e *Congrès national de la tuberculose*, 1923.
- CORDIER. — Le bacille de Koch, microbe de sortie au cours des pneumopathies aiguës. *Lyon Médical*, 8 juin 1924, p. 728.

- CORPER, H.-J.-W.-G. DONALD and H.-W. AUTZ. — The organisms of secondary infection, especially pneumococci and strept. in pulmonary tuberculosis. *Journ. of Infectious diseases*, sept. 1919, p. 467.
- CORPER, H.-J., and J.-J. ENRIGHT. — Mouse pathogenic pneumococci and streptococci in the sputum in pulmonary tuberculosis. (*Journ. of Inf. Descours*, sept. 1919, p. 213.)
- COURMONT et BOISSEL. — Des infections monomicrobiennes dans l'évolution de la tuberculose pulmonaire. (V^e Congrès de la tuberculose. Strasbourg, juin 1923.)
- Les associations microbiennes dans la tuberculose pulmonaire. (*Bull. Acad. de Méd.*, 15 mai 1923.)
- Les véritables infections associées dans la tuberculose pulmonaire. (*Paris-Médical*, 5 janvier 1924.)
- COURMONT, BOISSEL et BUJADOUX. — Pneumonie caséuse tuberculeuse avec association de micrococcus catarhalis dans les poumons et le sang. (*Lyon Médical*, 25 juillet 1923).
- COURMONT, BLANC-PERDUCET et BOISSEL. — Association durable de l'entérocoque au bacille de Koch dans un cas de tuberculose; vaccinothérapie; grosse amélioration temporaire. *Soc. méd. hôp. de Lyon*, 19 juin 1923.
- DOPTER et SACQUÉPÉE. — Bactériologie, 1921.
- DUFLOQ et MENETRIER. — Des déterminations pneumococciques pulmonaires sans pneumonie. Bronchites capillaires à pneumocoques chez les phtisiques. *Arch. gén. de méd.*, 1890, I, p. 658; II, p. 47.
- DURAND. — *La Riforma Medica*, 16 janvier 1922 : La vaccination avec les germes associés de la tuberculose pulmonaire.
- FINKLER. — Die acuten Lungeuenzündungen als Infections Krankheiten Wiesbaden, 1891.
- FORNET. — Le traitement spécifique des associations microbiennes de la tuberculose. V^e Congrès national de la Tuberculose, 1923.
- FRAENKEL. — *Zeitschr. f. Hyg.*, 1894, pp. 30 et 210.
- GRISOLLE. — Traité de la Pneumonie, 1864, p. 451.

- HALBRON. — Tuberculose et infections associées. *Thèse de Paris*, 1906.
- HÉRARD, CORNIL et HANOT. — *La phtisie pulm.*, 1888.
- KERCHENSTEINER (H.). — Studien Deutsches. *Archiv. f. Klinik. Med.*, 1903, pp. 432-442.
- KITASATO. — *Zeitschr. f. Hyg.*, 1892, p. 441.
- KLEIN. — *In Halbron*, p. 52.
- FLICK, RAVENEL, IRWIN. — *Med. News*, 1905.
- LÉCUYER. — Pneumonie franche chez les tuberculeux. *Thèse de Paris*, 1901.
- LETULLE et HALBRON. — Bacilles tuberculeux et microbes associés dans l'histo-pathologie de la tuberculose pulmonaire. V^e Congrès national de la tuberculose, Strasbourg, 1923.
- LOUIS. — Recherches sur la phtisie, 1843, p. 329.
- LOUSTE. — *Thèse de Paris*, 1906.
- MÉNÉTRIER et LEGRAIN. — *Société Médicale des Hôpitaux*, 8 nov. 1912 : Infections aiguës simultanées pneumococciques et tuberculeuses.
- MOSNY. — *Thèse de Paris*, 1891.
- MOSNY et HARVIER. — Pneumonie et tuberculose. *Revue de la tuberculose*, avril 1907, p. 91.
- ORTH. — *Ueber Kâsige Pneumonie*, Berl. 1891.
- ORTNER. — *Beitrag z. Kl. Med. und Chirurg.* Vienne, 1893. — *Lungentuberculose als Mischinfection*, Vienne, 1893.
- PANICHI. — *Berlin. Klin. Wochenschr.*, 12 oct. 1908. Le pneumocoque dans le sang des sujets atteints de tuberculose pulmonaire.
- PIÉRY, MÉRIEUX, GLIHSMANN. — Contribution à l'étude des infections secondaires dans la tuberculose pulmonaire. *Soc. Médic. Hôp. Lyon*, 14 juin 1921.
- PFEIFFER. — Verhanal d. Congress. z. Bekämpfung der Tuberculose, Berlin, 1899.
- RAMOND et RAVAUT. — Action des microbes sur le développement du bacille de la tuberculose. *Semaine Médicale*, p. 494.
- RIEL. — *Thèse de Lyon*, 1888, in Halbron.
- ROUBIER et CHARLEUX. — *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 6 juin 1922.

- SATA. — *Ziegler's Beiträge z. path. Anat.*, 3^e supp., 1899.
- *Zeitschr. f. Tuberkulose u. Heilsättenwesen*, 1901.
- SCHABAD. — *Zeitschr. f. Klinik. Medicin.*, 1897, xxxiii, p. 5 et 6.
- SCHROEDER et MERMES. — *Ueber die Wischinfection ber der chronischen lungentubeik*, Bann, 1908.
- SCHÜT. — *In Halbron*, 1908.
- STRAUSS. — Tuberculose et infections secondaires. *La Semaine Médicale*, 1894, p. 253.
- THUE. — Infections secondaires dans la tuberculose pulmonaire. *Semaine Médic.*, juin 1905, p. 292.
- TEISSIER P. — Infections sanguines secondaires dans la tuberculose pulmonaire chronique. *XVII Congrès de Médecine*, Paris, 1900.
- TROGE. — *Zeitschr. f. Hyg.*, 1894, p. 30 et 210.
- VEILLON et RIPACI. — Infections secondaires dans la tuberculose ulcéreues des poumons. *An. Inst. Pasteur*, t. xxvi, p. 300-312, 1912.
- WALSH. — The relation of the pneumococcus to hemorrhagic. *Fourth annual report of the Henry Philip's Institute*, 1907, p. 390.
- WEIL. — *Thèse de Paris*, 1912.
- WOLF. — *Münch. Med. Woch.*, 1892, pp. 685-703.
- ZANONI. — *La Médecine moderne*, 20 janvier 1900. Associations microbiennes de la tuberculose.
-

TABLE DES MATIERES

Introduction	9
Chapitre premier. — Historique	13
Chapitre II. — Technique d'examen	21
Observations	22
Chapitre III. -- Exposé des faits et Discussion . .	33
Chapitre IV. — Conséquences pratiques	49
Diagnostic	50
Pronostic	54
Traitement	56
Conclusions	59
Bibliographie.	63
